

# Současné možnosti reverze účinku antitrombotik

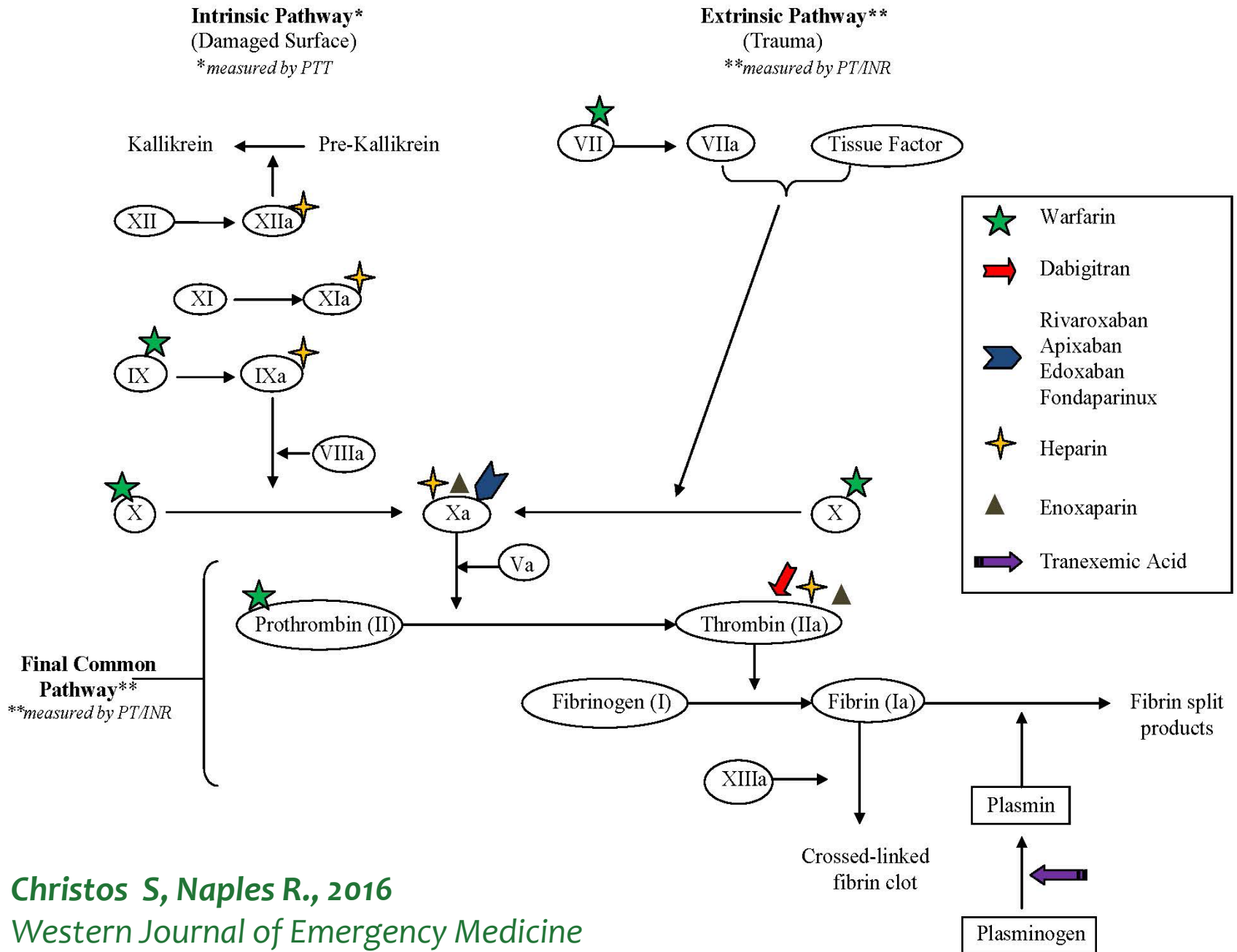
M. Penka, J. Michalcová a kol.  
OKH a CTH FN Brno  
Lékařská fakulta Masarykovy univerzity



# Používaná antitrombotika – farmakokinetika, farmakodynamika, laboratorní diagnostika

léčivo	maximální účinek	normalizace hemostázy	laboratorní diagnostika
UFH (iv/s.c)	minuty/40-50min	4-6 hodin	aPTT nebo nic
LMWH	3-5 hodin	12-24 hodin	aPTT/antiXa
warfarin	4-6 dnů	4-6 dnů	INR
dabigatran	2 hodiny	1-4 dny dle CL	aPTT, TČ, Hemoclot
rivaroxaban	2 hodiny	24 hodin	PT, anti-Xa rivaroxaban
apixaban	2 hodiny		anti-Xa apixaban
ASA	minuty - hodiny	5-8 dní	agregace, PFA
tienopyridiny	hodiny	5-14 dní	agregace, PFA
inhibitory GPIIb/IIIa	minuty	8-48 hodin	agregace, PFA
fibrinolytika	minuty	24-36 hodin	fibrinogen, PT, aPTT

# Koagulační kaskáda a místo účinku antikoagulancií



Christos S, Naples R., 2016

Western Journal of Emergency Medicine

# Krvácení po heparinu/LMWH

agens	indikace	incidence krvácení	zdroj
UFH	VTE prevence	69/1992 – 3,5 %	Friedman et al. 2000
	VTE léčba	17/748 – 2,0 %	Mismetti et al. 2005
	ACS	386/8608 – 4,5 %	Petersen et al. 2004
enoxaparin	VTE prevence	63/3621 – 1,7 %	Turpie et al.
	VTE léčba	16/754 – 2,1 %	Mismetti et al. 2004
	ACS	381/8044 – 4,7%	Petersen et al. 2004
dalteparin	VTE profylaxe	15/983 – 1,5 %	Hull et al. 2000
	ACS	34/1049 – 3,3 %	FRISC II Inves. 1999
tinzaparine	VTE léčba	6/304 – 2,0 %	Simonneau et al 1997

# Komplikace léčby kumariny

- \* **krvácení** - v až 7%, fatální 0,5%
  - \* předávkování,
  - \* mutace propeptidu FIX,
  - \* mutace cytochromu P450CYP2C9)
- \* **selhávání léčby**
- \* warfarinem indukovaná **kožní nekróza**
- \* lékové a potravinové interakce
- \* **teratogenní účinek**

# Všeobecné principy řešení krvácení spojeného s protisrážlivou léčbou

## HASHTI

- \* 1. **H**old further doses of anticoagulant
- \* 2. Consider **A**ntidote
- \* 3. **S**upportive treatment: volume resuscitation, inotropes as needed
- \* 4. Local or surgical **H**emostatic measures: topical agents (aminocaproic acid, tranexamic acid)
- \* 5. **T**ransfusion (red cells, platelets, FFP as indicated)
- \* 6. **I**nvestigate for bleeding source

# Možnosti léčby krvácení v souvislosti s antitrombotickou léčbou

Tranexámová kyselina

Desmopresin (DDAVP)

Čerstvě zmražená plazma (Fresh frozen plasma – FFP)

Kryoprecipitát (CP)

Transfuze krevních destiček

Fibrinogen

Koncentrát protrombinového komplexu (Prothrombin complex concentrate – PCC)

Aktivovaný koncentrát protrombinového komplexu (APCC)

Rekombinantní faktor VIIa (rFVIIa)

Specifická antidota

# Léčba krvácení



## Postup při krvácení

Zjistit dobu požití léku, kontrola hemodynamiky (TK, P), hemogramu a koagulačních testů

Přerušit léčbu NOAC

Lehké krvácení

Střední/závažné krvácení

Život ohrožující krvácení<sup>§</sup>

- Odložit následující dávku nebo dle situace léčbu přerušit

- Symptomatická léčba
- Mechanická komprese
- Chirurgická zástava
- Náhrada cirkulujícího objemu a hemodynamická podpora
- Krevní transfúze /plasma/ převody krevních destiček při  $< 60 \times 10^9/l$
- Udržovat diurézu
- (Tranexamová kyselina 1 g i.v.)
- Eliminace dabigatranu hemodialýzou
- Při nekontrolovatelném závažném krvácení rychlá inhibice dabigatranu idarucizumabem (Praxbind\*) 5 g i.v.

- Začít ihned s podáváním :  
PCC (25 IU/kg)  
nebo
- aPCC (FEIBA) 50 IU/kg  
(rFVIIa 90  $\mu$ g /kg )
- (Při ztrátě cirkulujícího objemu krve 50 % během 3 hod. podat i.v. 3-4 g fibrinogenu)
- **V případě dabigatranu** antidotum idarucizumab (Praxbind\*) 5g i.v.



# Život ohrožující krvácení

## PCC

- ❖ 25 U/kg, lze opakovat 1-2x pokud indikováno
- ❖ lék volby

## aPCC

- ❖ 50 U/kg, max. 200 U/kg/den
- ❖ nejsou dostatečná data o výhodách oproti PCC

## rFVIIa

- ❖ 90 µg/kg
- ❖ nejsou dostatečná data o výhodách oproti předešlým, ale zřejmě nebude lékem volby

# Specifická antidota NOAC

## Idarucizumab (Praxbind®)

- ❖ monoklonální protilátka proti dabigatranu
- ❖ již k dispozici pro použití v klinické praxi

## Andexanet alfa

- ❖ rekombinantní lidský FXa bez vlastní katalytické aktivity
- ❖ vazba na inhibitory FXa
- ❖ t.č. studie fáze III

## Ciraparantag

- ❖ malá syntetická molekula
- ❖ vazba na UFH, LMWH, fondaparinux, přímé inhibitory trombinu i FXa
- ❖ t.č. studie fáze II

*Mo Y et al. Advances in the Development of Specific Antidotes for Target-Specific Oral Anticoagulants. Pharmacotherapy. 2015;35(2):198–207*

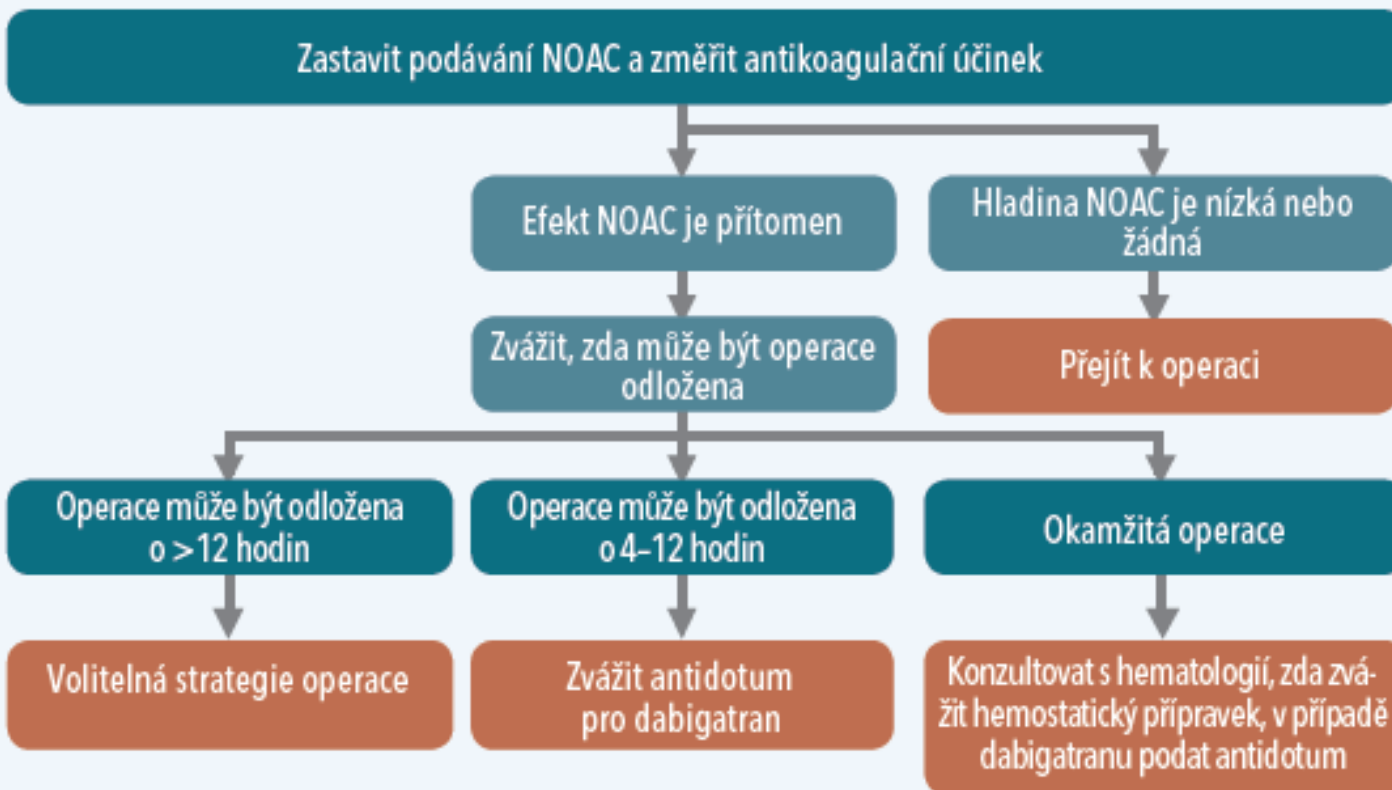
# Akutní operace/invazivní výkon



**ČSTH**  
**ČESKÁ SPOLEČNOST PRO TROMBÓZU A HEMOSTÁZU**  
ČESKÉ LÉKAŘSKÉ SPOLEČNOSTI J. E. PURKYNĚ

č. 1190

## Možný postup při neodkladné operaci



# Přerušeni léčby před plánovanou operací/invazivním zákrokem v závislosti na CrCl a riziku krvácení:



CrCl	Dabigatran		Apixaban - Edoxaban - Rivaroxaban	
	Pokud není jiné důležité riziko krvácení a/nebo nemožná lokální hemostáza: přerušeni provést při nejnižší hladině NOAC (např. ≥12 h nebo 24 h po poslední dávce)			
	Nízké riziko	Vysoké riziko	Nízké riziko	Vysoké riziko
≥80 ml/min	≥24 h	≥48 h	≥24 h	≥48 h
50-80 ml/min	≥36 h	≥72 h	≥24 h	≥48 h
30-50 ml/min	≥48 h	≥96 h	≥24 h	≥48 h
15-30 ml/min	není indikován		≥36 h	≥48 h
<15 mL/min	není oficiální indikace pro použití			

**Léčbu není nutno přerušovat**, neprovádět však v době vrcholné aktivity NOAC (2-4 hod.) při: kardioverzi, drobné kožní incisi, nekomplikované extrakci zubu, endoskopii bez biopsie, zákroku pro kataraktu či glaukom; provedení ablace upravují doporučení České kardiologické společnosti

# Doporučení ČSTH pro bezpečnou léčbu NOAC

doporučené postupy | 537

## Doporučení České společnosti pro trombózu a hemostázu České lékařské společnosti J. E. Purkyně pro bezpečnou léčbu novými perorálními antikoagulancii (NOAC) – dabigatran etexilátem, apixabanem a rivaroxabanem

Jan Kvasnička<sup>1</sup>, Miroslav Penka<sup>2</sup>, Tomáš Kvasnička<sup>1</sup>, Jana Michalcová<sup>2</sup>, Zuzana Kudrnová<sup>1</sup>, Ivana Malíková<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Trombotické centrum Ústavu klinické biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Tomáš Zima, DrSc., MBA

<sup>2</sup> Oddělení klinické hematologie FN Brno, přímář prof. MUDr. Miroslav Penka, CSc.

### Souhrn

V současné době jsou pro prevenci a léčbu tromboembolické nemoci k dispozici nová perorální antikoagulancia (NOAC), která jsou registrována pro vybrané indikace i v ČR. Jedná se o přímé perorální inhibitory trombinu (dabigatran etexilát) a přímé inhibitory faktoru Xa (apixaban a rivaroxaban), jejichž výhodou jsou některé vlastnosti, které nevykazují dosavadní „klasická“ antikoagulancia. I v souvislosti s novými antikoagulancii však řešíme některé problémy, jako jsou laboratorní monitoring v urgentních situacích účinné léčby a u krvácivých komplikací dosavadní absenci specifického antidota. Níže přiložený text předkládá indikace, dávkování, způsob eliminace, sledování účinnosti léčby či rizika krvácení a léčbu krvácivých komplikací.

**Klíčová slova:** apixaban – dabigatran etexilát – NOAC – rivaroxaban

# Ovlivnění účinnosti antitrombotik

Antitrombotikum	protiopatření	dávka	sledování
UFH	<b>protamin</b>	1mg/100 j.	APTT
LMWH	protamin	1mg/100 j. opak.	APTT, anti-Xa
kumariny	vitamin K	2,5 – 5 mg	PT - INR
	FFP	15 ml/kg	PT - INR
	APPC	25-100 j./kg	PT - INR
Př. Xa inhibitory	DDAVP	0,3 ug	APTT, dTT, (TT)
	A/PCC	50/25 j./kg	APTT, dTT, (TT)
	rFVIIa	90 ug/kg	PT, TGA, anti-Xa
Př. IIa inhibitory	DDAVP	0,3 ug	APTT, dTT, (TT)
	A/PCC	50/25 j./kg	APTT, dTT, (TT)
	rFVIIa	90 ug/kg	PT, TGA, anti-Xa
	<b>idarucizumab</b>	5 g	dTT, TT, APTT
	<i>Antifibrinolytika</i>	10 mg/kg	

# Frekvence použití antidot

1877 pacientů

- \* krvácení 9,6 %      → AD 14,4%
- \* závažné krvácení 2,5 %      → AD 41%
  
- \* Vitamin K 1,2 %
- \* FFP 0,4 %
- \* Protamin 0,05 %

*Haverkamp D et al., 2003*



# Dávka protaminu použitá k reverzi heparinu, resp. LMWH

Lék	Poločas	Dávka protaminu
* Všechny hepariny		Maximální dávka je 50 mg
* (UFH)	1-2 hod.	1 mg na 90-100 j. heparinu podaného v předch. 2-3 hod. tj. 25-35 mg na infuzi 1000-1250 j./hod UFH
* Enoxaparin	4,5 hod.	1 mg na 1 mg Enoxaparinu v předch. 8 hod.
* Dalteparin	2,2 hod.	1 mg na 100 j. Dalteparin v předch. 8 hod.
* Tinzaparin	4,0 hod.	1 mg na 100 j. Tinzaparin v předch. 8 hod.



# Reverze LMWH

- \* **protamin sulfát** (1 mg na 100 anti-Xa j. LMWH). Při nedostatečnosti podat protamin v další dávce 0,5 mg na 100 anti-Xa j. (**2C**).

(Poznámka: *Protamine sulfát má být podáván pomaleji než 5 mg/min k minimalizaci rizika nežádoucí reakce*).

- \* Podání LMWH před více než 8 hod. od okamžiku, který vyžaduje koreci antikoagulační léčby – zde se doporučuje menší dávka protaminu (**2C**).
- \* Zvážit podání **rFVIIa**, **jestliže trvá život ohrožující krvácení** vzdor podání protaminu a je pravděpodobné, že přetrvává reziduální efekt LMWH přispívající ke krvácení (**2C**).

# Reverze danaparoidu a fondaparinuxu

- \* V současné době **neexistuje specifické** antidotum proti danaparoidu. Léčba krvácení obsahuje **přerušeni** podávání danaparoidu a zajištění **obecných** hemostatických opatření (**2C**).
- \* **Plazmaferéza** může přispět k řešení kritického krvácení.
- \* Podobně **není specifické** antidotum fondaparinuxu. Léčba krvácení obsahuje **přerušeni** podávání fondaparinuxu a zajištění **obecných** hemostatických opatření (**2C**).
- \* K řešení kritického krvácení lze využít **rekombinantního FVIIa** (**2C**).

# Reverze warfarinu

- \* Pro nemocné léčené warfarinem je třeba mít k dispozici čtyřsložkový **PCC (1C)**.
- \* K urgentní reverzi anticoagulace warfarinem v případě **velkého** krvácení je doporučeno podat 25–50 U/kg **PCC** a 5 mg intravenózního **vitaminu K (1B)**.
- \* Rekombinantní faktor VIIa není k reverzi anticoagulačního účinku doporučen **(1B)**.  
FFP poskytuje suboptimální reverzní účinnost a má jí být užito, pokud není PCC k dispozici **(1C)**.
- \* K reverzi antikoagulačního účinku při **nevelkém** krvácení je doporučeno podání 1–3 mg intravenózního vitaminu K **(1B)**.  
Pacienti s INR (international normalized ratio) > 5,0, kteří ale **nekrvácejí**, mají vynechat 1–2 dávky warfarinu a jeho udržovací dávka má být snížena **(1B)**.
- \* Příčinu zvýšení INR je třeba vyšetřit **(1C)**.

# Reverze warfarinu – pokrač.

- \* **Asymptomatické pacienti s INR 8,0** mají dostat 1–5 mg perorálního vitamínu K (**1B**). INR je zkontrolováno následující den, pro případ potřeby další dávky vitamínu K.
- \* **K přípravě chirurgického zákroku** vyžadujícího reverzi účinku warfarinu a při možnosti jeho **odkladu** o 6-12 hodin, je možno korigovat INR intravenózním vitamínem K.
- \* K přípravě urgentního chirurgického zákroku **vyžadujícího reverzi** účinku warfarinu a neumožňujícího využít odkladného účinku korekce INR samotným vitamínem K, je možno korigovat INR podáním **PCC** a intravenózním vitamínem K.
- \* **PCC nemá být použito k řešení elektivního nebo neurgentního výkonu (2C).**

# Reverze jiných kumarinů než warfarinu

- \* Urgentní reverze efektu *fenprokumonu*, *acenokumarolu* a *fenindionu* má být realizována podáním 5 mg intravenózního vitamínu K a 25–50 j./kg čtyřsložkového PCC.
- \* Pro méně závažná krvácení nebo ke korekci předávkování kumarinů podáváme 1–5 mg perorálního vitamínu K.

# Reverze Xa inhibitorů

- \* V současné době není zatím registrováno specifické antidotum pro rivaroxaban ani apixaban. Léčba krvácení musí být řešena přerušáním léčby a obecnými hemostatickými opatřeními (**2C**).
- \* V případě život ohrožujícího krvácení je k dispozici PCC, APCC a rFVIIa (**2C**).

# Možnosti reverze účinku apixabanu

## Apixaban

Aktivní uhlí 100g po (NG sonda), je-li čas < 2 hod

4F-PCC (Prothromplex, Ocplex)

50 j./kg IV; nepřevýšit jednotlivou dávkou 5000 j.

Tranexamová kyselina 25mg/kg IV

Desmopressin 0,3 ug/kg SQ or IV; limitace 2 IV dávek – z důvodu zvýšeného rizika tachyfyaxe

Andexanat alfa 400 mg IV bolus v 30 mg/min následován kontinuální infuzí 4 ug/min na 120 minut

*FFP: není doporučeno*

*rFVIIa: není doporučeno<sub>31</sub>*

# Možnosti reverze účinku rivaroxabanu

**Rivaroxaban** Aktivní uhlí 100g po (NG sonda), je-li čas < 2 hod

4F-PCC (Prothromplex, Ocplex)

50 j./kg IV; nepřevýšit jednotlivou dávku 5000 j.

Tranexamová kyselina 25mg/kg IV

Desmopressin 0,3 ug/kg SQ or IV; limitace 2 IV dávek z důvodu zvýšeného rizika tachyfyaxe

Andexanat alfa 800 mg IV bolus v 30 mg/min následován kontinuální infuzí 8 ug/min na 120 minut

*FFP: není doporučeno*

*rFVIIa: není doporučeno<sub>32</sub>*



# Možnosti reverze účinku dabigatranu

**Dabigatran etexilate idarucizumab (Praxbind) 5 g celkové dávky (tj. 2 x 2,5 g) i.v.**

Alternativy, pokud není idarucizumab dostupný:

Hemodialýza

Aktivní uhlí 100g po (NG sonda), je-li čas < 2 hod

4F-PCC (Prothromplex, Ocplex)

50 j./kg IV; nepřevýšit jednotlivou dávku 5000 j.

Tranexamová kyselina 25mg/kg IV

Desmopressin 0,3 ug/kg SQ or IV; limitace 2 IV dávek z důvodu zvýšeného rizika tachyfyaxe

*FFP: není doporučeno*

*rFVIIa: není doporučeno<sup>3</sup>*



# RE-VERSE AD™

Study of reversal effects of idarucizumab  
in patients on active dabigatran

Klinická studie hodnotící zvrácení antikoagulačního účinku dabigatranu idarucizumabem

- ➔ \* **krvácejících pacientů** – zjevné krvácení, které dle hodnocení lékaře vyžaduje antidotum
- ➔ \* **chirurgických pacientů** – vyžaduje akutní operaci nebo zákrok z jiného důvodů než krvácení

Zahájena v dubnu 2014  
ve >35 zemích celosvětově

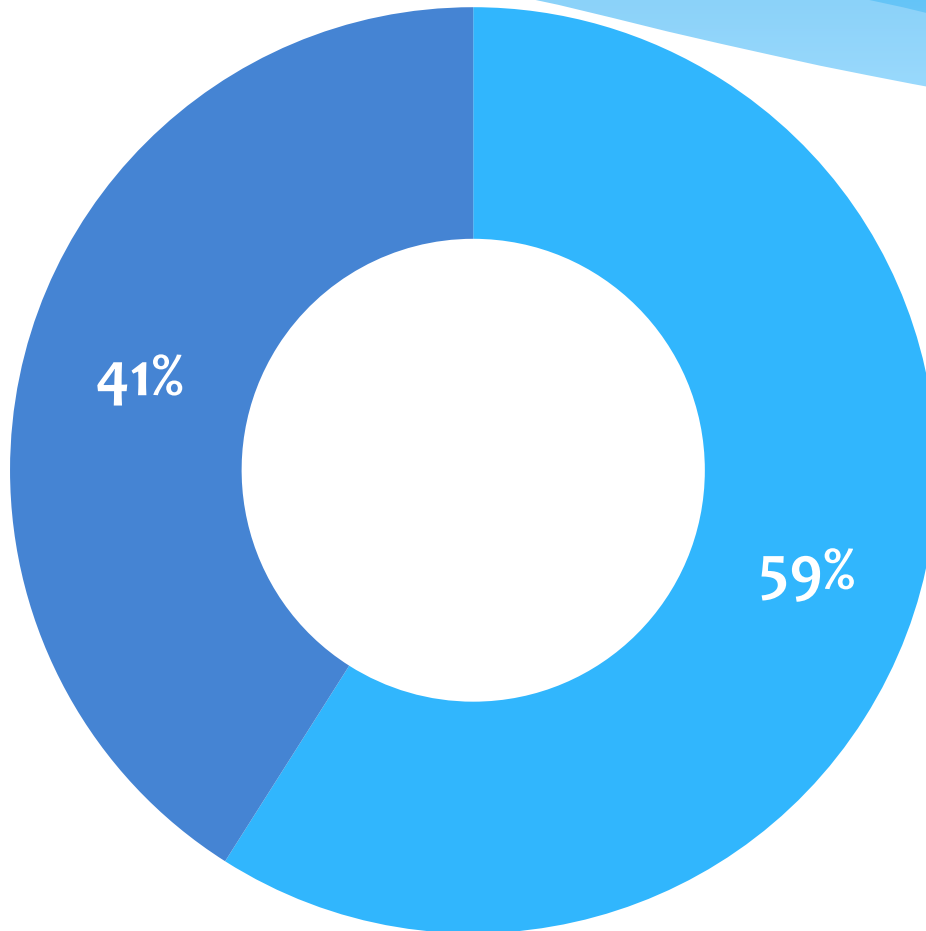
# Primární výsledky

dTT normalizován do 4 hodin u 235/238 pacientů (98.7%) ve skupině A a u 141/143 pacientů (98.6%) ve skupině B

Obdobné výsledky byly získány u ECT a aPTT vyšetřovaných v centrálních laboratořích

# Praxbind<sup>®</sup> podání v ČR 2016/2017

- 59% akutní výkon/trauma
- 41% krvácení/iCMP



- Trauma/Akutní výkon
- Krvácení/iCMP

# Kazuistika – žena, 78 let

- \* OA: **fibrilace síní**, ischemická choroba srdeční, infarkt myokardu (řešeno PTCA + stent), aneurysma hrotu a apikální části přední stěny LK, EF 30-35%, Tri reg. II. st., Mi reg. II. st., dilatace LS, implantace pacemakeru, plicní hypertenze, **chronická renální insuficience**, DM II. typu, hypertenze, hyperlipoproteinemie, tyreotoxikóza s uzlovou strumou, klostridiová kolitida se subtotální kolektomií a terminální ileostomií, amputace LDK i PDK ve stehně pro diabetickou gangrénu
- \* FA: **Pradaxa 2x110 mg**, Betaloc, Thyrozol, Furon, Mixtard, Vitar soda, Acidum folicum

Datum	aPTT-R	TT [s]	Hemoclot [ $\mu\text{g/l}$ ]
16.10.2016 05:30	2,72	-	476
16.10.2016 10:45	-	-	0
17.10.2016 09:17	2,1	>180	222
18.10.2016 05:00	2,37	>180	210
19.10.2016 05:00	2,32	>180	174
19.10.2016 06:55	1,24	25	0
20.10.2016 05:00	1,56	>180	-
21.10.2016 05:00	1,63	>180	78
22.10.2016 05:00	1,62	>180	-
23.10.2016 05:00	1,31	>180	-
24.10.2016 05:06	1,18	138,7	-
25.10.2016 05:00	1,23	116,2	-
26.10.2016 05:00	1,17	79,2	-

Praxbind

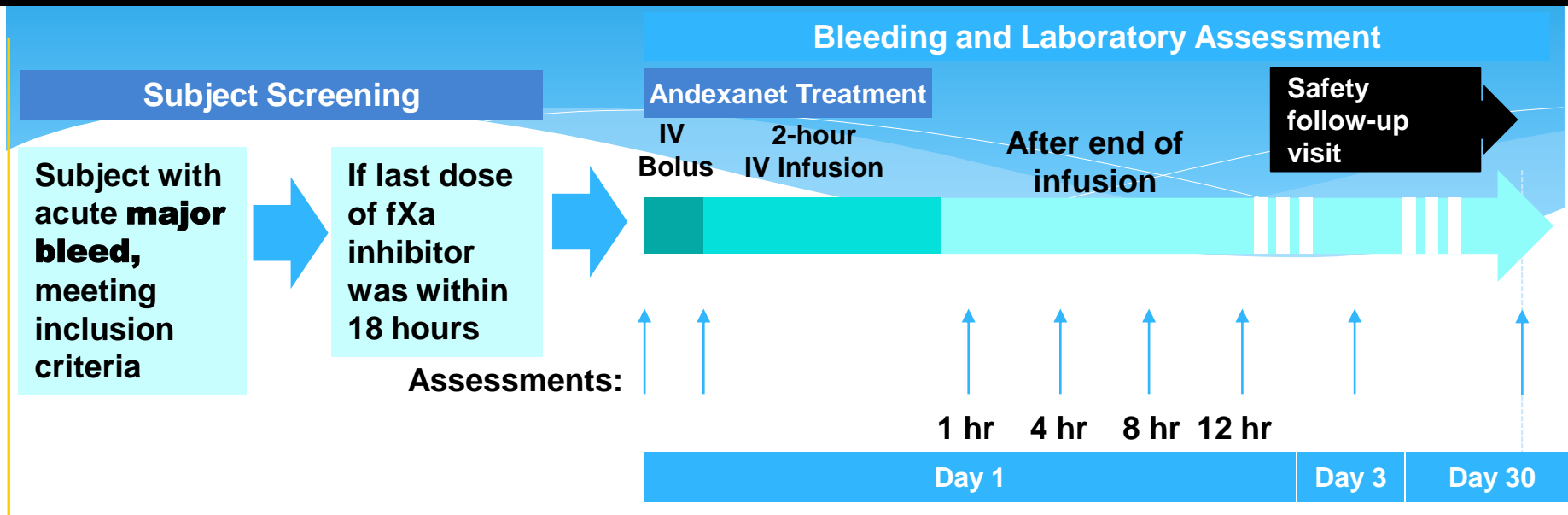
Cholecystektomie

Praxbind

Hematemeza

GFS

# ANNEXA-4 Study Design



- Objective: To assess the use of andexanet in subjects having received treatment with a factor Xa inhibitor, who had acute major bleeding that was potentially life-threatening, using interim data from the Andexanet Alfa, a Novel Antidote to the Anticoagulation Effects of FXA Inhibitors (ANNEXA-4) study (NCT02329327)
- Acute major bleeding was defined by at least ONE of the following: potentially life-threatening acute overt bleeding with signs or symptoms of hemodynamic compromise (e.g., severe hypotension, poor skin perfusion, mental confusion, or low cardiac output otherwise unexplainable); acute overt bleeding associated with an Hgb decrease  $\geq 2$  g/dL or an Hgb level of  $\leq 8$  g/dL if baseline Hgb level was unavailable (or investigator expected it would fall to  $\leq 8$  g/dL); or acute symptomatic bleeding in a critical area or organ (e.g., retroperitoneal, intraarticular, pericardial, intracranial, or intramuscular with compartment syndrome)

# Reverze protideštičkových léků

- ❖ Rozhodnutí o **vysazení** protideštičkové léčby nebo podání hemostyptických léků musí být **interdisciplinární** za zvážení rizik a benefitu těchto kroků (**1C**).
- ❖ Krvácení v průběhu léčby ASA, P2Y12 antagonistů nebo GPIIa/IIIb inhibitorů mají být řešeny v první vlně obecně **hemostyptickými opatřeními**. Pokud je nezbytné, jsou nutná **přerušování a reverze** účinku protideštičkových léků (**2C**).
- ❖ **Transfuze destiček** (2–3 dávky u dospělých) mají být zváženy jako opatření řešící **kritická krvácení** či přípravu **urgentních** chirurgických zákroků (**2C**).



# Reverze trombolytik

- \* U velkých krvácení (zejm. intracerebrálních) do 48 hod. od podání trombolytika je doporučeno:
  - ukončení infuze trombolytika, resp. dalších antitrombotik (1C)
  - podání FFP 12 ml/kg (2C).
  - podání tranexamové kyseliny 1 g a 8 hod. i.v. (2C).
  - podání fibrinogenu (kryoprecipitát nebo koncentrát fibrinogenu) (2C).
  - další terapie by měla být vedena dle výsledků koagulačních testů (2C)

*M. Makris et al., BJH, 2012*

# Zásady antitrombotické léčby (nejen) z hlediska krvácivých komplikací

- \* Správná indikace antitrombotika – **doporučené postupy**
- \* Výběr antitrombotika s nízkým rizikem krvácení – **závěry studií, zkušenosti z registrů**
- \* Posouzení indikace z hlediska výběru výhody použití konkrétního léku za daných okolností – **s nízkým krvácivým potenciálem, především u pacientů s vyšší krvácivou pohotovostí a s přihlédnutím k „odolnosti“ jeho účinné dávky ve vztahu k míře renálního selhání**
- \* Výběr dávkovacího režimu – **přihlédnutí k individuální charakteristice pacienta**
- \* Posouzení komorbidit a jejich léčby – **dokonalá znalost anamnestických údajů**
- \* Stav renálních a hepatálních funkcí – **součástí spektra základního vyšetření**
- \* Posoudit možnost reverze účinku protisrážlivého léku – **specifická antidota, další možnosti**
- \* Možnost monitoringu s úpravou dávky ? – **úprava dávky u klasických antitrombotik, u nových zatím v paušálním podávání**

# Děkuji za pozornost

